



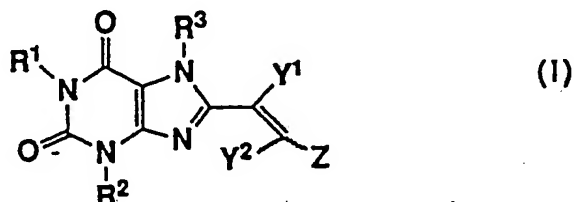
## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 473/06	A1	(11) 国際公開番号 WO 92/06976  (43) 国際公開日 1992年4月30日 (30.04.1992)
(21) 国際出願番号 PCT/JP91/01420 (22) 国際出願日 1991年10月17日(17. 10. 91)  (30) 優先権データ 特願平2/280171 1990年10月18日(18. 10. 90) JP  (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 協和発酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)[JP/JP] 〒100 東京都千代田区大手町1丁目6番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 鈴木文夫(SUZUKI, Fumio)[JP/JP] 〒411 静岡県三島市富士見台18-4 Shizuoka, (JP) 島田純一(SHIMADA, Junichi)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡清水町伏見270-1 Shizuoka, (JP) 石井昭男(ISHII, Akio)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩1501-17 Shizuoka, (JP) 野中裕美(NONAKA, Hiromi)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡清水町徳倉580-71 Shizuoka, (JP) 小坂信夫(KOSAKA, Nobuo)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町中土狩342-1 Shizuoka, (JP) 市川俊司(ICHIKAWA, Shunji)[JP/JP] 〒419-01 静岡県田方郡函南町肥田825 Shizuoka, (JP)	(81) 指定国 AT(欧州特許), BE(欧州特許), CA, OH(欧州特許), DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FR(欧州特許), GB(欧州特許), GR(欧州特許), IT(欧州特許), JP, LU(欧州特許), NL(欧州特許), SE(欧州特許), US.  添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title : XANTHINE DERIVATIVE  (54) 発明の名称 キサンチン誘導体  <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div>  (57) Abstract  A novel xanthine derivative represented by general formula (I), which selectively antagonizes adenosine receptor, and a pharmacologically acceptable salt thereof. In formula (I) R <sup>1</sup> and R <sup>2</sup> may be the same or different from each other and each represents hydrogen, propyl, butyl or allyl; R <sup>3</sup> represents hydrogen or lower alkyl; Y <sup>1</sup> and Y <sup>2</sup> may be the same or different from each other and each represents hydrogen or methyl; and Z represents (un)substituted phenyl, pyridyl, imidazolyl, furyl or thienyl.		

(57) 要約

本発明は、アデノシンA<sub>2</sub>受容体に選択的に拮抗する式(I)で表わされる新規なキサンチン誘導体およびその薬理上許容される塩に関する。

式(I)



式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって水素、プロピル基、ブチル基またはアリル基を表わし、R<sup>3</sup>は水素または低級アルキル基を表わし、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素またはメチル基を表わし、Zは置換もしくは非置換のフェニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、フリル基またはチエニル基を表わす。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AT	オーストリア	ES	スペイン	ML	マリ
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	MN	モンゴル
BB	バルバドス	FR	フランス	MR	モーリタニア
BE	ベルギー	GA	ガボン	MW	マラウイ
BF	ブルキナ・ファソ	GI	ギニア	NL	オランダ
BG	ブルガリア	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	RO	ルーマニア
CA	カナダ	IT	イタリア	SD	スーダン
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	SE	スウェーデン
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SN	セネガル
CH	スイス	KR	大韓民国	SU	ソビエト連邦
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	TD	チャード
CM	カメルーン	LK	スリランカ	TG	トーゴ
CS	チェコスロバキア	LU	ルクセンブルグ	US	米国
DE	ドイツ	MC	モナコ		
DK	デンマーク	MG	マダガスカル		

+ SUの指定はロシア連邦の指定としての効力を有する。しかし、その指定が旧ソビエト連邦のロシア連邦以外の他の国で効力を有するかは不明である。

## キサンチン誘導体

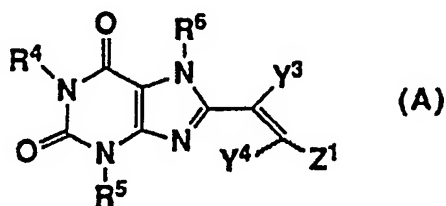
技 術 分 野

本発明は、アデノシン $A_2$ 受容体拮抗作用（以下、抗 $A_2$ 作用という）を有する新規 8 位一置換キサンチン誘導体に関する。新規 8 位一置換キサンチン誘導体は、抗 $A_2$ 作用を有する、喘息、骨粗鬆症の治療効果を持つ。

背 景 技 術

アデノシンは $A_2$ 受容体を介して、気管支痙攣作用および骨吸収促進作用を示すことが知られている。したがってアデノシン $A_2$ 受容体拮抗剤（以下 $A_2$ 拮抗剤という）は抗喘息薬、骨粗鬆症治療薬として期待されている。

以下に示す式（A）において



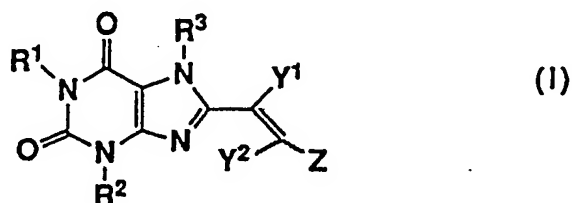
$R^4$ および $R^5$ は同一または異なってメチルまたはエチルを表わし、 $R^6$ はメチルを表わし、 $Y^3$ 、 $Y^4$ は水素を表わし、 $Z^1$ はフェニルまたは 3, 4, 5-トリメトキシフェニルで表わされる化合物が、特公昭 47-26516号公報に大脳刺激剤として開示されている。

また、式（A）において $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ がメチルを表わし、 $Y^3$ および $Y^4$ が水素である化合物のうち、 $Z^1$ がフェニルである化合物

(8-スチリルカフェイン) [ケミッシュェ・ベリヒデ (Chem. Ber.), 119 巻, 1525頁, 1986年] および Z<sup>1</sup> がピリジル、キノリルあるいはメトキシ置換もしくは非置換のベンゾチアゾリルである化合物 [ケミカル・アブストラクト (Chem. Abst.), 60巻, 1741h, (1964年)] が知られているが、その薬理作用に関する記載はない。

### 発明の開示

本発明は式 (I)



[式中 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一または異なって水素、プロピル基、ブチル基またはアリル基を表わし、R<sup>3</sup> は水素または低級アルキル基を表わし、Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> は同一または異なって水素またはメチル基を表わし、Z は置換もしくは非置換のフェニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、フリル基またはチエニル基を表わす] で表わされるキサンチン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関する。

式 (I) の各基の定義において、低級アルキル基としては直鎖または分岐状の炭素数 1 ~ 6 の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等があげられ、フェニル基の置換基としては同一または異なって置換数 1 ~ 3 の、例えば低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ等があげられ、低級アルキルおよび低級アルコキシのアルキル部分は、前記低級アルキルの定義と同じであり、ハロゲ

## 3

ンはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子が包含される。

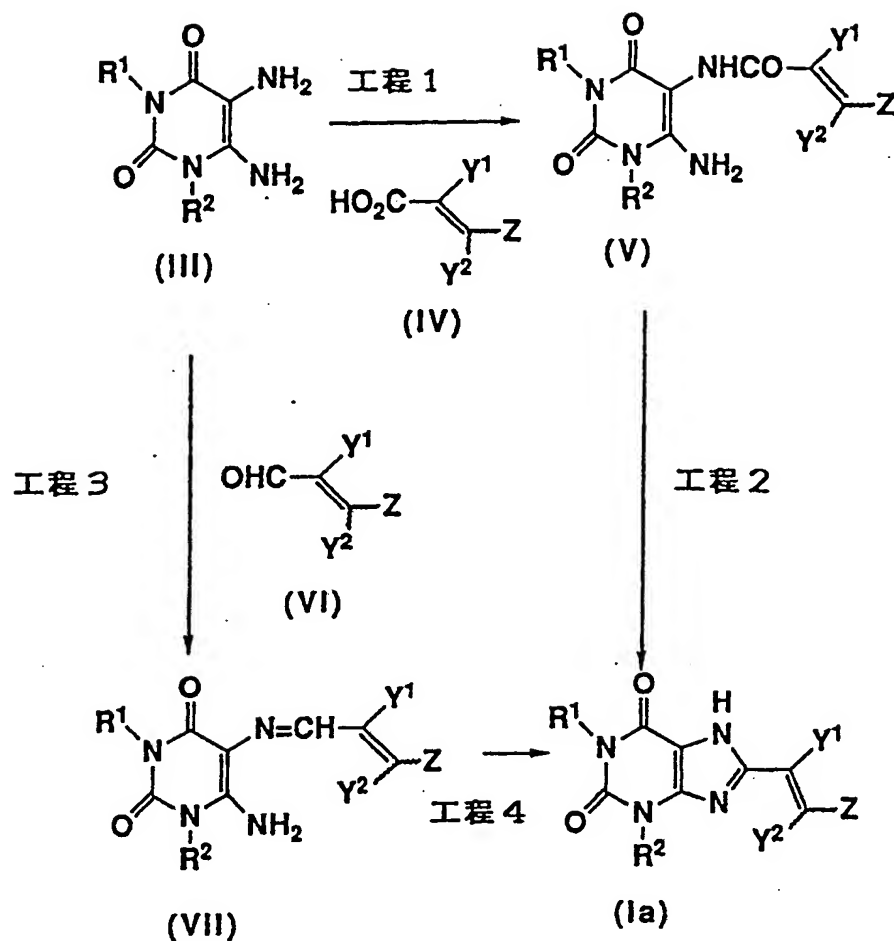
化合物（I）の薬理学的に許容される塩は薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。

化合物（I）の薬理学的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理学的に許容される金属塩としてはナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩のほか、アルミニウム塩、亜鉛塩もあげられ、アンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としてはモルホリン、ピペリジン等の付加塩、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としてはリジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

次に化合物（I）の製造法について説明する。

#### 製造法 1

化合物（I）において、 $R^3$ が水素である化合物（I a）は、次の反応工程により得ることができる。



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ および $Z$ は前記と同義である)

工程 1 :

ウラシル誘導体 (III) とカルボン酸 (IV) あるいはその反応性誘導体とを反応させることにより化合物 (V) を得ることができる。

化合物 (III) は公知の方法 (例えば、特開昭59-42383号公報) に準じて得ることができる。化合物 (IV) の反応性誘導体としては、酸クロリド、酸ブロミド等の酸ハライド類、 $p$ -ニトロフェ

ルニエステル、N-オキシコハク酸イミドエステル等の活性エステル類、市販の酸無水物あるいは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド等のカルボジイミドを用い生成される酸無水物類、炭酸モノエチルエステル、炭酸モノイソブチルエステル等との混合酸無水物類などがあげられる。

反応は化合物(IV)を用いる場合は、無溶媒、50~200℃で10分~5時間で終了する。

また該工程に化合物(IV)の反応性誘導体を用いる場合は、ペプチド化学で常用される方法に準じて以下のように実施することができる。例えば化合物(III)を化合物(IV)の反応性誘導体と、好ましくは添加剤または塩基の存在下、反応させて化合物(V)を得ることができる。

反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エタン等のハロゲン化炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよび必要により水等が適宜選択され、添加剤としては1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等がまた塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等があげられる。

反応は-80~50℃で0.5~24時間で終了する。また反応性誘導体は反応系中に生成させた後単離せずに用いてもよい。

## 工程 2

化合物(V)を塩基(A法)もしくは脱水剤(B法)の存在下または加熱下(C法)反応させて化合物(Ia)を得ることがで

きる。

A法では、塩基として水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物が用いられ、反応溶媒は、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が単独もしくは混合して用いられる。反応は0～180℃で、10分～16時間で終了する。

B法では脱水剤として、例えば塩化チオニル等のハロゲン化チオニル、オキシ塩化リン等のオキシハロゲン化リンを用い、反応溶媒としては、無溶媒あるいは、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エタン等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の反応に不活性な溶媒が用いられる。反応は0～180℃で、0.5～12時間で終了する。

C法では、反応溶媒としてジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ダウサーモA〔ダウケミカル社製〕等の極性溶媒が用いられる。反応は50～200℃で10分～5時間で終了する。

### 工程 3

化合物(Ⅲ)とアルデヒド(Ⅵ)を反応させることによりシッフ塩基(Ⅶ)を得ることができる。

反応溶媒は、酢酸とメタノール、エタノール等の低級アルコールとの混合溶媒が用いられる。反応は-20～100℃で0.5～12時間で終了する。

### 工程 4

化合物(Ⅶ)を酸化剤の存在下、酸化的環化反応に付することにより化合物(I a)を得ることができる。

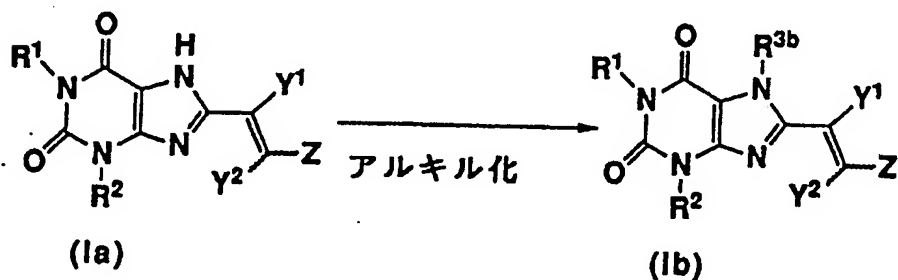


酸化剤としては、例えば酸素、塩化第二鉄、硝酸第二セリウムアンモニウム、ジエチルアゾジカルボキシレート等が例示される。

反応溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等の低級アルコール類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、あるいはトルエン、キシレン、ニトロベンゼン等の芳香族炭化水素类等反応に不活性な溶媒が用いられる。反応は0～180℃で、10分～12時間で終了する。

## 製造法 2

化合物 (I) において  $R^3$  が低級アルキルである化合物 (I b) は、製造法 1 で得られる化合物 (I a) より得ることができる。



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Z$  は前記と同義で、 $R^{3b}$  は  $R^3$  の定義中の低級アルキルを表わす。)

化合物 (I a) とアルキル化剤とを、必要により塩基の存在下に反応させて得ることができる。適当なアルキル化剤としては、ヨウ化メチル等のアルキルハライド類、ジメチル硫酸などのジアルキル硫酸類およびジアゾメタンなどのジアゾアルカン類等が例示される。

塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属およびナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金

属アルコキシドなどがあげられる。反応は 0～180℃で、0.5～24時間で終了する。

なお、化合物 (I b) において Z がイミダゾリルである化合物は化合物 (I a) の Z が保護基で保護されたイミダゾリル基である化合物を原料として、上記の方法と同様にしてアルキル化を行った後、脱保護により得ることもできる。

イミダゾリルの保護基としてはトリチル基、トシル基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基等があげられる。

上述した製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば逡過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また中間体は、精製することなく次の反応に供することも可能である。

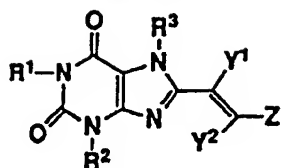
化合物 (I) の塩を取得したいとき、化合物 (I) が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよい。また、化合物 (I) が遊離の形で得られる場合には、化合物 (I) を適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸または塩基を加える方法等により塩を形成させればよい。

また、化合物 (I) およびその薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。

なお、化合物 (I) の中には光学異性体が存在し得るものもあるが、本発明は該光学異性体を含めすべての可能な立体異性体およびそれらの混合物も包含される。

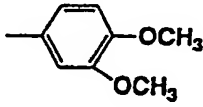
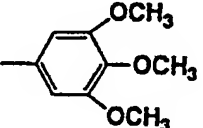




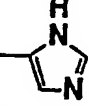
化合物 (I) の具体例を第 1 表に示す。

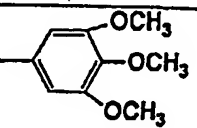
第 1 表



化合物	$-R^1$	$-R^2$	$-R^3$	$-Y^1$	$-Y^2$	$-Z$
1	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-H$	$-H$	$-H$	
2	"	"	$-CH_3$	"	"	"
3	"	"	$-H$	$-CH_3$	"	"
4	"	"	$-CH_3$	"	"	"
5	"	"	$-H$	$-H$	"	
6	"	"	$-CH_3$	"	"	"
7	"	"	$-H$	"	"	
8	"	"	$-CH_3$	"	"	"
9	"	"	$-H$	"	"	
10	"	"	$-CH_3$	"	"	"

10

化合物	$-R^1$	$-R^2$	$-R^3$	$-Y^1$	$-Y^2$	$-Z$
11	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-H$	$-H$	$-H$	
12	"	"	$-CH_3$	"	"	"
13	"	"	$-H$	"	"	
14	"	"	$-CH_3$	"	"	"
15	"	"	$-H$	"	"	
16	"	"	$-CH_3$	"	"	"
17	"	"	$-H$	"	"	
18	"	"	$-CH_3$	"	"	"
19	$-H$	"	$-H$	"	"	
20	$-(CH_2)_2CH_3$	"	$-H$	"	"	
21	"	"	$-CH_3$	"	"	

化合物	$-R^1$	$-R^2$	$-R^3$	$-Y^1$	$-Y^2$	$-Z$
22	$-H$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-H$	$-H$	$-H$	
23	$-CH_2-CH=CH_2$	$-CH_2-CH=CH_2$	"	"	"	"
24	"	"	$-CH_3$	"	"	"
25	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-H$	"	"	"
26	"	"	$-CH_3$	"	"	"

## 12

次に化合物 (I) の薬理作用について試験例で説明する。

試験例 1 アデノシン受容体拮抗作用

1) アデノシンA<sub>1</sub>受容体結合試験

本試験は、Bruns(ブランス)らの方法〔プロシーディングオブザ ナショナル アカデミー オブ サイエンス ユー・エス・エー (Proc. Natl. Acad. Sci.), 77巻, 5547頁, 1980年〕に若干の改良を加えて行った。

モルモット大脳を、氷冷した50mMトリスヒドロキシメチルアミノメタン塩酸 (以下、Tris-HClと言う) 緩衝液 (pH7.7) 中で、ポリトロンホモジナイザー (Kinematica 社製) でホモジナイズした。懸濁液を遠心分離 (50,000×g 10分間) し、得られた沈澱に再び同量の50mM Tris-HCl緩衝液を加えて再懸濁した後、同様の遠心分離を行った。得られた沈澱物に、100mg (湿重量) / mlの組織濃度になる様に、50mM Tris-HCl緩衝液を加え、懸濁した。この組織懸濁液をアデノシンデアミナーゼ0.02ユニット / mg組織 (Sigma社製) の存在下、37℃で30分間保温した。次いで、この組織懸濁液を遠心分離 (50,000×g、10分間) し、得られた沈澱に、10mg (湿重量) / mlの濃度になるように、50mM Tris-HCl緩衝液を加え、懸濁した。

上記調製した組織懸濁液1 mlにトリチウムで標識したシクロヘキシルアデノシン (<sup>3</sup>H-CHA : 27キュリー / mmol ; New England Nuclear 社製) 50μl (最終濃度1.1nM)と試験化合物50μlを加えた。混合液を25℃で90分間静置後、ガラス繊維濾紙 (GF/C; Whatman 社製) 上で急速吸引濾過し、ただちに氷冷した5 mlの50mM Tris-HCl緩衝液で3回洗浄した。ガラス繊維濾紙をバイアルびんに移し、

## 13

シンチレーター (BX-H ; 和光純薬工業社製) を加え、汚紙上の放射エネルギーを液体シンチレーションカウンター (4530型: Packard 社製) で測定した。

試験化合物のA<sub>1</sub>の受容体結合 (<sup>3</sup>H-CHA結合) に対する試験化合物の阻害率の算出は、次式により求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = \left[ 1 - \frac{\text{薬物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}}{\text{全結合量} - \text{非特異的結合量}} \right] \times 100$$

(注) 全結合量とは、試験化合物非存在下での<sup>3</sup>H-CHA結合放射エネルギーである。

非特異的結合量とは、10 μM N<sup>6</sup>-(L-2-フェニルイソプロピル) アデノシン (Sigma社製) 存在下での<sup>3</sup>H-CHA結合放射エネルギーである。

薬物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での<sup>3</sup>H-CHA結合放射エネルギーである。

その結果を第2表に示す。なお、表中の阻害定数 (K<sub>i</sub> 値) は、Cheng-Prusoff の式より求めた。

## 2) アデノシンA<sub>2</sub>受容体結合試験

本試験は、ブランス (Bruns) らの方法 [モレキュラー・ファーマコロジー (Mol. Pharmacol. ), 29巻, 331 頁, 1986年] に若干の改良を加えて行った。

ラット線条体から前述したA<sub>1</sub>受容体結合試験と同様の方法により線条体組織の最終沈澱物を得た。この最終沈澱物に、5 mg (湿重量 / ml) の濃度になる様に50mM Tris-HCl緩衝液 [10mM塩化マグネシウム、アデノシンデアミナーゼ0.02ユニット / mg組織 (Sigma

社製)を含む]を加え懸濁した。

上記調整した組織懸濁液 1 ml にトリチウムで標識した N-エチルカルボキサミドアデノシン ( $^3\text{H}$ -NECA: 26 キュリー/mmol; Amersham 社製) (最終濃度 3.8 nM) とシクロペンチルアデノシン (CPA; Sigma 社製) (最終濃度 50 nM) の混合物 50  $\mu\text{l}$  と試験化合物 50  $\mu\text{l}$  を加えた。25℃で 120 分間静置後、 $A_1$  受容体結合試験と同様の操作により、 $A_2$  受容体に結合している放射エネルギーを測定した。

試験化合物の  $A_2$  受容体結合 ( $^3\text{H}$ -NECA 結合) に対する阻害率の算出は次式により求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = \left[ 1 - \frac{\text{薬物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}}{\text{全結合量} - \text{非特異的結合量}} \right] \times 100$$

(注) 全結合量とは、試験化合物非存在下での  $^3\text{H}$ -NECA 結合放射エネルギーである。

非特異的結合量とは、100  $\mu\text{M}$  CPA 存在下での  $^3\text{H}$ -NECA 結合放射エネルギーである。

薬物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での  $^3\text{H}$ -NECA 結合放射エネルギーである。

その結果を第 2 表に示す。なお、表中の  $K_i$  値は、次式より求めた。

$$K_i = \frac{I C_{50}}{1 + \frac{L}{K_d} + \frac{C}{K_c}}$$

(注) 式中、 $IC_{50}$  は 50% 阻害濃度、 $L$  は  $^3\text{H}$ -NECA の濃度、 $K_d$  は  $^3\text{H}$ -NECA の解離定数、 $C$  は CPA の濃度、 $K_c$  は CPA の阻害定数をそれぞれ示す。



第 2 表

化合物	A <sub>1</sub> 受容体			A <sub>2</sub> 受容体			受容体 への親 和力比 [A <sub>2</sub> /A <sub>1</sub> ]
	阻害率 (%)		K <sub>i</sub> (nM)	阻害率 (%)		K <sub>i</sub> (nM)	
	10 <sup>-5</sup> M	10 <sup>-4</sup> M		10 <sup>-5</sup> M	10 <sup>-4</sup> M		
2	64	82	1400	95	96	27	52
10	65	86	2000	95	95	39	51
12	61	74	3100	96	97	13	240
13	50	57	1700	91	87	35	49
14	30	50	65000	94	92	14	4600
24	31	31	>100000	93	96	32	>3100

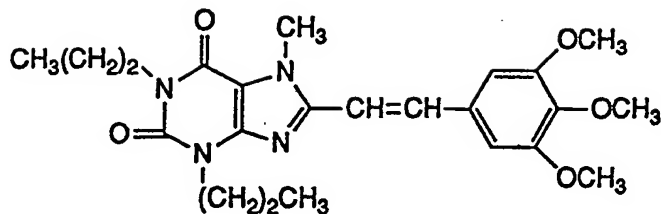
## 試験例 2 骨吸収抑制作用

生後 5 ～ 6 日の dd 系 マウス 新生児 から 頭蓋冠 (vault of skull) を 無菌 切除 した。カルシウム と マグネシウム を 含まない ダルベッコ 修正 リン酸 緩衝 生理食塩液 (ギブコ オリエントアル 社 製) で 洗浄 し、中央 縫合 線 に 沿って 分割 した。頭蓋冠 の 半分 を 熱 で 不活性化 (56℃、20 分間) した 馬血清 15% および 子牛 胎児 血清 2.5% を 含む ダルベッコ 修正 イーグル 培養液 (ギブコ オリエントアル 社 製)

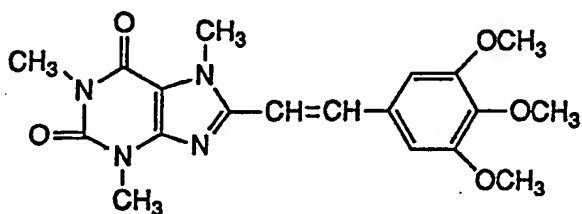
1.5 ml を 加えた。

下記 構造 を 持つ 化合物 14 および 特公 昭 47-26516 号 公報 に 開示 された 1,3,7-トリメチル-8-[(E)-3,4,5-トリメトキシスチリル]キサンチン (以下 比較 化合物 X という) を ジメチルスルホキシド (以下 DMSO という) に 溶解 させた。

16



化合物 14



比較化合物X

培養液中に上述の試験化合物（対照はDMSOのみ）10 $\mu$ l（反応中濃度 $10^{-4}$ M）および0.15M食塩水（pH3）に溶解させた副甲状腺ホルモン〔PTH（シグマ社製）〕3 $\mu$ l（反応中濃度 $10^{-8}$ M）を加えた。

培養は、空気95%、二酸化炭素5%および温度37℃の条件下、48時間目に培養液を交換して、96時間行った。PTHによる骨からのカルシウム溶出（骨吸収）は、96時間目に採取した培養液中のカルシウム量を測定した。培養液中のカルシウム濃度は、カルシウムC-テストワコー（和光純薬社製）で測定した。骨吸収率は次式により算出し、抑制効果の判定は対照に対するDuncanの多重比較検定により行った。

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{C_p - C_d}{C_p - C_o} \times 100$$

17

$C_D$  : 試験化合物とPTH との両方で処理した培養液中の  
総カルシウム濃度

$C_P$  : PTH のみで処理した培養液 (対照) 中の総カルシウム濃度

$C_0$  : 試験化合物およびPTH のいずれも含まない培養液中の総カルシウム濃度

結果を第3表に示した。

第 3 表

検 体	Ca 濃度 [mg/dl] (n=6, mean $\pm$ S. E. M.)	抑制率 (%)
PTH 未処理	8.44 $\pm$ 0.10	—
対 照	12.64 $\pm$ 0.14	—
化合物 14	7.66 $\pm$ 0.08 **	119
比較化合物 X	10.32 $\pm$ 0.13 **	

\*\* 対照に対する有意差 ( $P < 0.01$ )

+ 化合物14の比較化合物に対する有意差 (-+)

第3表によれば、化合物14および比較化合物Xは共にPTHによる骨吸収を有意に抑制した。また化合物14の骨吸収抑制率は比較化合物Xより有意に増加していた。

### 試験例3 マウス自発運動量

試験化合物およびテオフィリン [The MERCK INDEX 11th 9212 (1989)] のマウス自発運動量を以下のように測定した。

体重19~21gのddY系雄性マウスを1群5匹用いた。試験化合物およびテオフィリンをマウスに経口投与した後、測定用アクリル製ゲージ (縦26×横45×高さ25cm) に入れた。投与後3時間の

マウスの自発運動量をオートメックスⅡ（コロンバス社製）により測定した。薬物非投与の対照と試験化合物または薬物投与群の間で Student の t 検定を行い、自発運動量の増加を判定し、さらに有意差のする最小有効量を求めた。

結果を第 4 表に示す。

第 4 表

化 合 物	最小有効量 (mg/kg · P. O.)
化 合 物 2	1.25
化 合 物 1 2	0.63
化 合 物 1 4	1.0
テオフィリン	2.0

第 4 表によれば抗 A<sub>2</sub> 作用を持つ試験化合物はテオフィリンより約 2 分の 1 以下の投与量で自発運動の亢進を示した。

#### 試験例 4 急性毒性試験

体重  $20 \pm 1$  g の dd 系雄性マウスを 1 群 3 匹用い、試験化合物を経口投与した。

投与後 7 日後の死亡状況を観察し最小死亡量 (MLD) 値を求めた。

その結果を第 5 表に示す。

19

第 5 表

化 合 物	M L D (mg/kg)
1	> 3 0 0
3	> 3 0 0
4	> 3 0 0
5	> 3 0 0
6	> 3 0 0
7	> 3 0 0
8	> 3 0 0
9	> 3 0 0
10	> 3 0 0
11	> 3 0 0
12	> 3 0 0
13	> 3 0 0
14	> 3 0 0
15	> 3 0 0
17	> 3 0 0
18	> 3 0 0

化合物 (I) は、強い抗A<sub>2</sub>活性を示す。従って化合物 (I) を有効成分とする薬剤は、アデノシンA<sub>2</sub>受容体の機能亢進に由来する各種疾患に有効である。

化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩はそのままあるいは各種の製薬形態で使用する事ができる。本発明の製薬組成物は、活性成分としての有効な量の化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩を、薬理上許容される担体と混合して製造できる。これらの製薬組成物は、経口投与または注射による投与に対して適した単位服用形態であることが望ましい。

経口服用形態にある組成物の調製においては、有用な薬理的に許容しうる担体を使用できる。例えば懸濁剤およびシロップ剤のような経口液体調製物は、水、シュクロース、ソルビトール、フラクトースなどの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレン

グリコールなどのグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを使用して製造できる。粉剤、丸剤、カプセル剤および錠剤は、ラクトース、グルコース、シュクロース、マンニトールなどの賦形剤、でん粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの表面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。錠剤およびカプセル剤は投与が容易であるという理由で、最も有用な単位経口投与剤である。錠剤やカプセル剤を製造する際には個体の製薬担体が用いられる。

また注射用の溶液は、蒸留水、塩溶液、グルコース溶液または塩水とグルコース溶液の混合物から成る担体を用いて調製することができる。

化合物（I）もしくはその薬理的に許容される塩の有効容量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常1日当たり、0.01~50mg/kgを3~4回に分けて投与するのが好ましい。

その他、化合物（I）はエアロゾル、微粉化した粉末もしくは噴霧溶液の形態で吸入によっても投与することができる。エアロゾル投与に対しては、本化合物を適当な製薬学的に許容し得る溶媒、例えばエチルアルコールまたは混和製溶媒の組合せに溶解し、そして製薬学的に許容し得る噴射基剤と混合して用いることができる。

## 21

以下に、本発明の実施例および製剤例を示す。

## 実施例 1

1,3-ジプロピル-8-(E)-スチリルキサンチン (化合物 1)

桂皮アルデヒド (3.34ml 26.5ミリモル) のメタノール (360ml) 及び酢酸 (15ml) の溶液に 5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル (米国特許第 2,602,795号公報) 6.0g (26.5ミリモル) を氷冷下ゆっくり加えた。混合液を室温で30分攪拌後、減圧下溶媒を留去したところ、6-アミノ-1,3-ジプロピル-5-[3-フェニル-3-(E)-プロペニリデン]ウラシル (化合物 a) 6.30g (収率70%) を不定形状晶として得た。

化合物 a の理化学的性質を以下に示す。

融点: 159.5~161.0 °C

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ : 1687, 1593

NMR(CDCl<sub>3</sub>; 90MHz)  $\delta$  (ppm): 9.75~9.60(1H, m), 7.60~7.25(5H, m), 7.00~6.80(2H, m), 5.70(brs, 2H), 4.00~3.70(4H, m), 2.00~1.40(4H, m), 1.10~0.75(6H, m)

MS m/e (相対強度): 340(100, M<sup>+</sup>), 130(86)

化合物 a 6.30g (18.5ミリモル) にエタノール 240ml を加え塩化第2鉄 4.32g (26.5ミリモル) と共に2時間加熱還流した。冷却後析出した結晶をろ取り、化合物 1 を3.61g (収率61%) 白色結晶として得た。

融点: 259.3 ~ 261.0 °C (エタノールより再結晶)

元素分析値: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> として

理論値(%): C 67.43, H 6.55, N 16.56

2 2

実測値(%) : C 67.40, H 6.61, N 16.71

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1700, 1650, 1505

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 13.59(1H, brs), 7.70 ~ 7.55(3H, m),  
7.50 ~ 7.30(3H, m), 7.06(1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 3.99(2H, t), 3.86(2H,  
t), 2.80 ~ 2.50(4H, m), 0.95 ~ 0.80(6H, m)

## 実施例 2

1,3-ジプロピル-7-メチル-8-(E)-スチリルキサン  
チン (化合物 2)

実施例 1 で得られた化合物 1 2.00 g (5.90 ミリモル) を N,  
N-ジメチルホルムアミド 65 ml に溶解させた。これに炭酸カリウ  
ム 2.04 g (14.8 ミリモル) 次いでヨウ化メチル 0.74 ml (11.8 ミリ  
モル) を加え、50℃ にて 30 分間攪拌した。混合物を冷却後、不溶  
物を濾過により除き、濾液に水 500 ml を加えた。クロロホルムで  
3 回抽出を行い得られた有機層を合わせた。該有機層を水で 2 回、  
飽和食塩水で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒  
を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(溶出溶媒 ; 20% 酢酸エチル/ヘキサン) で分離精製後、エタノ  
ール-水で再結晶を行い、化合物 2 を 1.75 g (収率 84%) 白色針状  
晶として得た。

融点 : 162.8 ~ 163.2 °C

元素分析値 :  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$  として

- 理論値(%) : C 68.16, H 6.86, N 15.90

実測値(%) : C 67.94, H 6.96, N 16.15

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1690, 1654, 1542, 1450, 1437

NMR(CDC $\ell_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.79(1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 7.65 ~ 7.55(2H,



## 2 3

m), 7.48~7.35(3H, m), 6.92(1H, d, J=15.8Hz), 4.11(2H, t), 4.06(3H, s), 3.98(2H, t), 2.00 ~ 1.60(4H, m), 1.08~0.95(6H, m)

## 実施例 3

1,3-ジプロピル-8-[(E)- $\alpha$ -メチルスチリル]キサ  
ンチン (化合物 3)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル5.00g (22.1ミリ  
モル) と  $\alpha$ -メチル桂皮アルデヒド3.08ml (22.1ミリモル) を用  
い、実施例 1 とほぼ同様の操作により、6-アミノ-1,3-ジプ  
ロピル-5-(2-メチル-3-フェニル-3-(E)-プロペ  
ニリデン) ウラシル (化合物 b) 6.73g (収率86%)を不定形状晶  
として得た。

NMR(CDC $\ell_3$ , 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 9.58(1H, s), 7.50~7.15(5H, h),  
6.93(1H, brs), 5.64(2H, brs), 4.08~3.80(4H, m), 2.09(3H, s),  
2.00~1.50(4H, m), 1.20~0.85(6H, m)

化合物 b を、実施例 1 とほぼ同様の操作を施し、化合物 3 を白  
色結晶として得た。

融点 : 194.5 ~ 196.2  $^{\circ}\text{C}$  (エタノール-水より再結晶)

元素分析値 :  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$  として

理論値 (%) : C 68.16, H 6.86, N 15.89

実測値 (%) : C 67.97, H 6.64, N 15.88

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$  : 1694, 1657, 1651

NMR(CDC $\ell_3$ , 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 12.30(1H, brs), 7.76(1H, d, J=1.1H  
z), 7.50~7.15(5H, m), 4.15(2H, t), 3.93(2H, t), 2.44(3H, d, J=  
1.1Hz), 2.05~1.40(4H, m), 0.99(3H, t), 0.79(3H, t)

## 2 4

## 実施例 4

1, 3 - ジプロピル - 7 - メチル - 8 - [ ( E ) -  $\alpha$  - メチルスチリル ] キサンチン ( 化合物 4 )

実施例 3 で得られた化合物 3 2.28 g ( 6.79 ミリモル ) を用い、実施例 2 とほぼ同様の操作により、化合物 4 を 1.37 g ( 収率 57% ) 白色結晶として得た。

融点 : 106.8 ~ 109.2 °C ( エタノール - 水より再結晶 )

元素分析値 :  $C_{21}H_{26}N_4O_2$  として

理論値 (%) : C 68.82, H 7.15, N 15.28

実測値 (%) : C 68.82, H 7.09, N 15.20

IR ( KBr )  $\nu_{max} (cm^{-1})$  : 1696, 1657, 1651

NMR (  $CDCl_3$ , 90MHz )  $\delta$  ( ppm ) : 7.50 ~ 7.20 ( 5H, m ), 6.83 ( 1H, d, J = 1.3Hz ), 4.20 ~ 3.80 ( 4H, m ), 4.05 ( 3H, s ), 2.35 ( 3H, d, J = 1.3Hz ), 2.00 ~ 1.50 ( 4H, m ), 1.15 ~ 0.85 ( 6H, m )

## 実施例 5

8 - [ ( E ) - 4 - クロロスチリル ] - 1, 3 - ジプロピルキサンチン ( 化合物 5 )

5, 6 - ジアミノ - 1, 3 - ジプロピルウラシル 5.00 g ( 22.1 ミリモル ) を含むジオキサン ( 150ml ) - 水 ( 75ml の混合溶液に、4 - クロロ桂皮酸 4.40 g ( 24.3 ミリモル ) および 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジエチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 6.36 g ( 33.2 ミリモル ) を加えた。該溶液を pH 5.5 に調節しながら室温で 1 時間攪拌した。反応終了後溶液の pH を 7 としてクロロホルムで 3 回抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲ

## 25

ルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；3%メタノール／クロロホルム）で分離・精製し、6-アミノ-5-[(E)-4-クロロシンナモイル]アミノ-1,3-ジプロピルウラシル（化合物c）7.84g（収率91%）を不定形状晶として得た。

NMR(CDC<sub>l</sub><sub>2</sub>, 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.78(1H, brs), 7.55(1H, d, J=15.5 Hz), 7.43(2H, d, J=9.0Hz), 7.28(2H, d, J=9.0Hz), 6.60(1H, d, J=15.5Hz), 5.68(2H, brs), 4.05 ~ 3.70(4H, m), 2.00 ~ 1.50(4H, m), 1.15 ~ 0.80(6H, m)

化合物c 7.84g（20.1ミリモル）にジオキサン 100ml、2N水酸化ナトリウム水溶液 100mlを加え、10分間加熱還流した。冷却後中和し、析出した結晶を濾取し、これをジオキサノン-水より再結晶することにより、化合物5を6.83g（収率91%）白色結晶として得た。

融点 : >290℃

元素分析値 : C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として

理論値(%) : C 61.20, H 5.67, N 15.02

実測値(%) : C 61.27, H 5.51, N 14.91

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 1700, 1658, 1500

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 13.58(1H, brs), 7.65(2H, d, J=8.5Hz), 7.62(1H, d, J=16.5Hz), 7.47(2H, d, J=8.5Hz), 7.05(1H, d, J=16.5Hz), 3.99(2H, t), 3.85(2H, t), 1.85 ~ 1.55(4H, m), 1.00 ~ 0.88(6H, m)

## 実施例 6

8-[(E)-4-クロロステリル]-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン（化合物6）

実施例5で得られた化合物5 4.17g（11.2ミリモル）を用い

## 26

実施例 2 とほぼ同様の操作により、化合物 6 を 3.60 g (収率 83%)  
白色針状晶として得た。

融点: 175.0 ~ 187.2 °C (エタノールより再結晶)

元素分析値:  $C_{20}H_{23}ClN_4O_2$  として

理論値(%): C 62.09, H 5.99, N 14.48

実測値(%): C 62.06, H 5.68, N 14.36

IR(KBr)  $\nu_{max}(cm^{-1})$ : 1697, 1662

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.81 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 4.03 (3H, s), 3.99 (2H, t), 3.84 (2H, t), 1.85~1.50 (4H, m), 1.00~0.85 (6H, m)

## 実施例 7

8-[(E)-3,4-ジクロロステリル]-1,3-ジプロピル  
キサンチン (化合物 7)

1,3-ジプロピル-5,6-ジアミノウラシル 5.0 g (22.1 ミリ  
モル) 及び 3,4-ジクロロ桂皮酸 5.27 g (24.3 ミリモル) を用  
い、実施例 5 とほぼ同様の操作により、6-アミノ-5-[(E)-  
3,4-ジクロロシンナモイル]アミノ-1,3-ジプロピルウラ  
シル (化合物 d) 9.43 g (収率 100%) を不定形状晶として得た。

NMR(CDC $l_3$ , 90MHz)  $\delta$  (ppm): 8.23 (1H, brs), 7.60~7.20 (4H, m),  
6.63 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 5.63 (2H, brs), 4.00 ~ 3.70 (4H, m), 1.95  
~ 1.40 (4H, m), 1.10 ~ 0.80 (6H, m)

化合物 d 9.24 g (21.7 ミリモル) を用い、実施例 5 とほぼ同  
様の操作により化合物 7 を 6.03 g (収率 68%) 白色結晶として得た。

融点: 195.3 ~ 201.6 °C (ジメチルスルホキシド-水より再結晶)

元素分析値:  $C_{19}H_{20}Cl_2N_4O_2$  として

27

理論値(%) : C 56.02, H 4.94, N 13.75

実測値(%) : C 55.88, H 4.83, N 13.54

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1702, 1644

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 13.64(1H, brs), 7.92(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ),

7.70~7.55(3H, m), 7.14(1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 3.99(2H, t), 3.86(2H, t), 1.80~1.55(4H, m), 1.00~0.85(6H, m)

#### 実施例 8

8 - [ (E) - 3,4 - ジクロロスチリル ] - 1,3 - ジプロピル  
- 7 - メチルキサンチン (化合物 8)

実施例 7 で得られた化合物 7 3.20 g (7.86 ミリモル) を用い、  
実施例 2 とほぼ同様の操作により、化合物 8 を 2.74 g (収率 83%)  
淡黄色結晶として得た。

融点 : 125.1 ~ 135.8 °C (エタノール-水より再結晶)

元素分析値 :  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$  として

理論値(%) : C 57.01, H 5.26, N 13.29

実測値(%) : C 57.04, H 5.02, N 13.21

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1698, 1651

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.16(1H, s), 7.77(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.66  
(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 7.47(1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ),  
4.04(3H, s), 3.99(2H, t), 3.84(2H, t), 1.80~1.50(4H, m), 0.95  
~ 0.80(6H, m)

#### 実施例 9

1,3 - ジプロピル - 8 - [ (E) - 4 - メトキシスチリル ] キ  
サンチン (化合物 9)

1,3 - ジプロピル - 5,6 - ジアミノウラシル 2.00 g (8.85ミ

## 28

リモル) 及び 4-メトキシ桂皮酸 1.73 g (9.74 ミリモル) を用い、実施例 5 とほぼ同様の操作により、6-アミノ-1,3-ジプロピル-5-[(E)-4-メトキシシンナモイル] アミノウラシル (化合物 e) 3.17 g (収率 93%) を不定形状晶として得た。

NMR(CDC $\text{Cl}_3$ , 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.78(1H, brs), 7.52(1H, d, J=15.6 Hz), 7.36(2H, d, J=7.8Hz), 6.79(2H, d, J=7.8Hz), 6.52(1H, d, J=15.6Hz), 4.00 ~ 3.60(4H, m), 3.79(3H, s), 1.90 ~ 1.40(4H, m), 1.10 ~ 0.75(6H, m)

化合物 e 3.11 g (8.06 ミリモル) を用い、実施例 5 とほぼ同様の操作により化合物 9 を 2.24 g (収率 76%) 白色針状晶として得た。

融点 : 281.1 ~ 283.8 $^{\circ}\text{C}$  (2-プロパノールより再結晶)

元素分析値 :  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$  として

理論値(%) : C 65.20, H 6.56, N 15.20

実測値(%) : C 65.12, H 6.79, N 15.48

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$  : 1694, 1650, 1515

NMR(CDC $\text{Cl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 13.03(1H, brs), 7.74(1H, d, J=16.2Hz), 7.52(2H, d, J=8.9Hz), 6.97(1H, d, J=16.2Hz), 6.92(2H, d, J=8.9Hz), 4.25 ~ 4.10(4H, m), 3.86(3H, s), 2.00 ~ 1.70(4H, m), 1.05 ~ 0.95(6H, m)

## 実施例 10

1,3-ジプロピル-8-[(E)-4-メトキシスチリル]-7-メチルキサンチン (化合物 10)

実施例 9 で得られた化合物 9 1.20 g (3.26 ミリモル) を用い、実施例 2 とほぼ同様の操作により化合物 10 を 1.19 g (収率 96%) 得

た。

融点：159.8 ~ 161.3 °C (エタノール-水より再結晶)

元素分析値：C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として

理論値(%)：C 65.94, H 6.85, N 14.64

実測値(%)：C 65.92, H 6.90, N 14.88

IR(KBr)  $\nu_{\max}$ (cm<sup>-1</sup>)：1695, 1658

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)：7.72(2H, d, J=8.8Hz), 7.61(1H, d, J=15.8 Hz), 7.16(1H, d, J=15.8Hz), 4.05~3.95(2H, m), 4.00(3H, s), 3.83(2H, t), 3.80(3H, s), 1.85~1.50(4H, m), 1.00~0.85(6H, m)

#### 実施例 11

8 - [(E) - 3,4 - ジメトキシステリル] - 1,3 - ジプロピルキサンチン (化合物 11)

1,3 - ジプロピル - 5,6 - ジアミノウラシル 2.00 g (8.85 ミリモル) 及び 3,4 - ジメトキシ桂皮酸 2.03 g (9.73 ミリモル) を用い、実施例 5 とほぼ同様の操作により、6 - アミノ - 5 - [(E) - 3,4 - ジメトキシシンナモイル] アミノ - 1,3 - ジプロピルウラシル (化合物 f) 3.47 g (収率 94%) を不定形状晶として得た。  
NMR(CDCl<sub>3</sub>, 90MHz)  $\delta$  (ppm)：7.84(1H, brs), 7.50(1H, d, J=15.9 Hz), 7.10~6.65(3H, m), 6.53(1H, d, J=15.9Hz), 5.75(2H, brs), 4.00~3.50(4H, m), 3.85(6H, brs), 2.00~1.40(4H, m), 1.10~0.80(6H, m)

化合物 f 3.38 g (8.13 ミリモル) を用い、実施例 5 とほぼ同様の操作により化合物 11 2.49 g (収率 77%) を白色結晶として得た。

融点：260.0 ~ 263.8 °C (ジメチルスルホキシド-水より再結晶)

30

元素分析値 :  $C_{21}H_{26}N_4O_4$  として

理論値(%) : C 63.30, H 6.57, N 14.06

実測値(%) : C 63.29, H 6.79, N 14.21

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ : 1701, 1640

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.39(1H, brs), 7.59(1H, d,  $J=16.7\text{Hz}$ ),  
7.26(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.13(1H, dd,  $J=1.8, 8.6\text{Hz}$ ), 6.98(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ),  
6.95(1H, d,  $J=16.7\text{Hz}$ ), 3.99(2H, t), 4.00 ~ 3.85(2H, t),  
3.83(3H, s), 3.80(3H, s), 1.80~1.55(4H, m), 1.00~0.85(6H, m)

#### 実施例 12

8 - [ (E) - 3,4 - ジメトキシスチリル ] - 1,3 - ジプロピル  
ルー 7 - メチルキサンチン (化合物 12)

実施例 11 で得られた化合物 11 1.20 g (3.02 ミリモル) を用い、  
実施例 2 とほぼ同様の操作により、化合物 12 を 1.22 g (収率 98%)  
白色針状晶として得た。

融点 : 164.8 ~ 166.2 °C (2-プロパノール-水より再結晶)

元素分析値  $C_{22}H_{28}N_4O_4$  として

理論値(%) : C 64.06, H 6.84, N 13.58

実測値(%) : C 64.06, H 6.82, N 13.80

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ : 1692, 1657

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 7.60(1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 7.40(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ),  
7.28(1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 7.18(1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 6.99(1H,  
d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 4.02(3H, s), 3.99(2H, t), 3.90~3.80(2H, m), 3.85  
(3H, s), 3.80(3H, s), 1.85~1.50(4H, m), 1.00~0.85(6H, m)

#### 実施例 13

1,3 - ジプロピル - 8 - [ (E) - 3,4,5 - トリメトキシスチ



## 3 1

リル] キサンチン (化合物13)

1,3-ジプロピル-5,6-ジアミノウラシル 5.0 g (22.1ミリモル) 及び3,4,5-トリメトキシ桂皮酸5.78 g (24.3 ミリモル) を用い、実施例5とほぼ同様の操作により6-アミノ-1,3-ジプロピル-5-[(E)-3,4,5-トリメトキシシンナモイル]アミノウラシル (化合物h) 8.06 g (収率82%)を不定形状晶として得た。

NMR(CDC $\ell_3$ , 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.85(1H, brs), 7.48(1H, d, J=15.6 Hz), 6.67(2H, s), 6.56(1H, d, J=15.6Hz), 5.80(2H, brs), 4.00~3.70(4H, m), 3.89(9H, s), 1.80~1.45(4H, m), 1.15~0.80(6H, m)

化合物h 10.02 g (22.5 ミリモル) を用い、実施例5とほぼ同様の操作により化合物13を7.90 g (収率82%)白色針状晶として得た。

融点: 161.8~162.6℃ (ジオキサノー水より再結晶)

元素分析値 : C $_{22}$ H $_{28}$ N $_4$ O $_5$  として

理論値(%) : C 61.66, H 6.58, N 13.07

実測値(%) : C 61.73, H 6.37, N 13.08

IR(KBr)  $\nu_{\max}$ (cm $^{-1}$ ): 1702, 1643

NMR(CDC $\ell_3$ , 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 12.87(1H, brs), 7.72(1H, d, J=16.3 Hz), 6.96(1H, d, J=16.3Hz), 6.81(2H, s), 4.30~3.95(4H, m), 3.92(6H, s), 3.90(3H, s), 2.10~1.50(4H, m), 1.02(2H, t), 0.90(2H, t)

#### 実施例 1 4

1,3-ジプロピル-7-メチル-8-[(E)-3,4,5-トリメトキシスチリル] キサンチン (化合物14)

## 3 2

実施例 1 3 で得られた化合物 13 3.50 g (8.18 ミリモル) を用い、実施例 2 とほぼ同様の操作により化合物 14 を 3.44 g (収率 95 %) 白色結晶として得た。

融点: 168.4 ~ 169.1 °C (エタノール-水より再結晶)

元素分析値:  $C_{23}H_{30}N_4O_5$  として

理論値 (%): C 62.42, H 6.83, N 12.66

実測値 (%): C 62.48, H 6.60, N 12.70

IR (KBr)  $\nu_{\max} (cm^{-1})$ : 1698, 1659

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz)  $\delta$  (ppm): 7.71 (1H, d, J=15.8Hz), 6.86 (2H, s), 6.78 (1H, d, J=15.8Hz), 4.30~3.95 (4H, m), 4.07 (3H, s), 3.93 (6H, s), 3.90 (3H, s), 2.05~1.50 (4H, m), 1.20~0.85 (6H, m)

## 実施例 1 5

1, 3-ジプロピル-8-[2-(E)-(2-フリル)ビニル]キサンチン (化合物 1 5)

1, 3-ジプロピル-5, 6-ジアミノウラシル 5.00 g (22.1 ミリモル) 及び 3-(2-フリル)アクリル酸 3.35 g (24.3 ミリモル) を用い、実施例 5 とほぼ同様の操作により、6-アミノ-1, 3-ジプロピル-5-[3-(E)-(2-フリル)アクリロイル]アミノウラシル (化合物 i) の粗生成物 8.02 g を不定形状晶として得た。

NMR (DMSO- $d_6$ -D<sub>2</sub>O, 90MHz)  $\delta$  (ppm): 7.77 (1H, d, J=1.5Hz), 7.21 (1H, d, J=15.9Hz), 6.73 (1H, d, J=4Hz), 6.55 (1H, d, J=15.9Hz), 6.53 (1H, dd, J=1.5, 4Hz), 3.90~3.50 (4H, m), 1.70~1.35 (4H, m), 1.00~0.60 (6H, m)

化合物 i 8.02 g (22.1 ミリモル) を用い、実施例 5 とほぼ同

## 3 3

様の操作により化合物15を4.81g (通算収率66%)白色粉末として得た。

融点: 258.5~259.0℃ (エタノールより再結晶)

元素分析値:  $C_{17}H_{20}N_4O_3$  として

理論値(%): C 62.18, H 6.13, N 17.06

実測値(%): C 62.36, H 6.14, N 17.29

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ : 1698, 1648

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.48(1H, brs), 7.78(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.45(1H, d,  $J=16.2\text{Hz}$ ), 6.80(1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 6.75(1H, d,  $J=16.2\text{Hz}$ ), 6.61(1H, dd,  $J=1.7, 3.4\text{Hz}$ ), 3.98(2H, t), 3.85(2H, t), 1.79~1.51(4H, m), 0.95~0.82(6H, m)

## 実施例 16

1,3-ジプロピル-8-[2-(E)-(2-フリル)ビニル]-7-メチルキサンチン (化合物16)

実施例15で得られた化合物15 3.02g (9.21 ミリモル) を用い、実施例2 とほぼ同様の操作により、化合物16を2.60g (収率82%) 白色針状晶として得た。

融点: 161.0~161.7℃ (エタノール/水より再結晶)

元素分析値:  $C_{18}H_{22}N_4O_3$  として

理論値(%): C 63.14, H 6.47, N 16.36

実測値(%): C 63.37, H 6.53, N 16.35

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ : 1699, 1651, 1562, 1459

NMR(CDCl $_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.54(1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.48(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 6.70(1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 6.57(1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 6.49(1H, dd,  $J=1.7, 3.4\text{Hz}$ ), 4.10(2H, t), 4.00(3H, s), 3.95(2H, t), 1.80~1.65(4H,

m), 1.05~0.95(6H, m)

#### 実施例 17

1,3-ジプロピル-8-[2-(E)-(2-チエニル)ビニル]キサンチン(化合物17)

1,3-ジプロピル-5,6-ジアミノウラシル 5.0g (22.1ミリモル) 及び 3-(2-チエニル)アクリル酸 3.75g (24.3ミリモル) を用い実施例5とほぼ同様の操作により、6-アミノ-1,3-ジプロピル-5-[3-(E)-(2-チエニル)アクロイル]アミノウラシル(化合物j) 7.33g (収率92%)を不定形状晶として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>, 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.76(1H, brs), 7.72(1H, d, J=15.4Hz), 7.32(1H, d, J=5.1Hz), 7.19(1H, d, J=3.8Hz), 7.00(1H, dd, J=3.8, 5.1Hz), 6.46(1H, d, J=15.4Hz), 5.72(2H, brs), 4.00~3.70(4H, m), 2.00~1.45(4H, m), 1.10~0.80(6H, m)

化合物j 7.29g (20.1ミリモル) を用い、実施例5とほぼ同様の操作により化合物17を5.54g (収率80%)淡黄色結晶として得た。

融点: 269.6 ~ 270.5 °C (ジキサン/水より再結晶)

元素分析値: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S として

理論値(%) : C 59.28, H 5.85, N 16.26

実測値(%) : C 59.31, H 5.77, N 16.37

IR(KBr)  $\nu_{\max}$ (cm<sup>-1</sup>) : 1704, 1651, 1592

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 13.44(1H, brs), 7.78(1H, d, J=16.0Hz), 7.60(1H, d, J=5.0Hz), 7.40(1H, d, J=3.5Hz), 7.12(1H, dd, J=3.5, 5.0Hz), 6.62(1H, d, J=16.0Hz), 4.00(2H, t), 3.85(2H, t), 1.8~

## 3 5

1.5 (4H, m), 0.95~0.80 (6H, m)

## 実施例 1 8

1,3-ジプロピル-7-メチル-8-[2-(E)-(2-チ  
エニル)ビニル]キサンチン (化合物 1 8)

実施例 17 で得られた化合物 17 3.90 g (11.3 ミリモル) を用い、  
実施例 2 とほぼ同様の操作により、化合物 18 を 3.84 g (収率 95%)  
を淡黄色粉末として得た。

融点: 184.8 ~ 185.5 °C (エタノールより再結晶)

元素分析値:  $C_{18}H_{22}N_4O_2S$  として

理論値 (%): C 60.31, H 6.18, N 15.62

実測値 (%): C 60.23, H 6.09, N 15.53

IR (KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ : 1688, 1660, 1439, 1417

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.79 (1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ),  
7.52 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, dd,  $J=3.5 \sim 5.0\text{Hz}$ ), 6.96 (1  
H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 4.00 (3H, s), 4.00~3.95 (2H, m), 3.90~3.80 (2  
H, t), 1.80~1.50 (4H, m), 0.95~0.85 (6H, m)

## 実施例 1 9

3-プロピル-8-(E)-スチリルキサンチン (化合物 1 9)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシルの代わりに 5,6-  
ジアミノ-3-プロピルウラシル (特開昭 55-57517 号公報) 10.1  
g (54.4 ミリモル) を用いる以外は、実施例 1 とほぼ同様の操作  
により、化合物 19 5.74 g (収率 35%) を白色粉末として得た。

融点: >295 °C (N,N'-ジメチルホルムアミド-水より再結晶)

元素分析値:  $C_{16}H_{16}N_4O_2$  として

理論値 (%): C 64.85, H 5.44, N 18.90

## 3 6

実測値(%) : C 65.02, H 5.37, N 19.16

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1689, 1655

NMR(DMSO- $d_6$ , 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.45(1H, brs), 11.03(1H, brs),  
7.80~7.20(6H, m), 7.02(1H, d,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 3.92(2H, t), 2.00~  
1.50(2H, m), 0.93(3H, t)

## 実施例 2 0

1,3-ジプロピル-8-[2-(E)-(3-ピリジル)ビニル]キサンチン(化合物20)

1,3-ジプロピル-5,6-ジアミノウラシル 5.00g (22.1ミリモル) および (E)-3-(3-ピリジル)アクリル酸 3.63g (24.3ミリモル) を用い、実施例5とほぼ同様の操作により、6-アミノ-1,3-ジプロピル-5-[3-(E)-(3-ピリジル)アクリロイル]アミノウラシル(化合物k)の粗生成物 6.56g (収率83%)を黄色粉末として得た。

NMR(DMSO- $d_6$ , 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.95~8.50(3H, m), 8.05(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.70~7.50(1H, m), 7.57(1H, d,  $J=17\text{Hz}$ ), 6.95(1H, d,  $J=17\text{Hz}$ ), 6.70(2H, brs), 3.95~3.65(4H, m), 1.80~1.30(4H, m), 1.00~0.70(6H, m)

化合物k 7.65g (21.4ミリモル) を用い、実施例5とほぼ同様の操作により化合物20を5.31g (通算収率73%)淡黄色針状晶として得た。

融点 : 264.8~266.7 °C (エタノールより再結晶)

元素分析値 :  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$  として

理論値(%) : C 63.70, H 6.23, N 20.63

実測値(%) : C 63.80, H 6.35, N 20.58

## 37

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1708, 1656, 1591, 1575

NMR(DMSO- $d_6$ , 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.80(1H, brs), 8.56(1H, d,  $J=6.5$  Hz), 8.05(1H, d,  $J=7.5$ Hz), 7.63(1H, d,  $J=16.5$ Hz), 7.40(1H, dd,  $J=6.5, 7.5$ Hz), 7.12(1H, d,  $J=16.5$ Hz), 4.15~3.70(4H, m), 2.00~1.40(4H, m), 1.10~0.80(6H, m)

## 実施例 21

1,3-ジプロピル-8-[2-(E)-(4-イミダゾリル)ビニル]-7-メチルキサンチン(化合物21)

4-イミダゾールアクリル酸 10g (72 ミリモル) をN,N-ジメチルホルムアミド 100mlに懸濁させた。これに氷冷下攪拌しながらトリエチルアミン30ml(216ミリモル)、次いで塩化トリチル 40g (145ミリモル) をゆっくりと加えた。室温で2時間攪拌し、反応液を減圧下濃縮した後、水 300mlを加えた。該水溶液からクロロホルムで3回抽出を行い、有機層を混合した後、これを水で2回および飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 5%メタノール/クロロホルム)で分離、精製して(1-トリチル-4-イミダゾール)アクリル酸および(3-トリチル-4-イミダゾール)アクリル酸の混合物27.5gを白色粉末として得た。該カルボン酸の混合物3.70g (9.73ミリモル) および1,3-ジプロピル-5,6-ジアミノウラシル2.00g (8.85ミリモル) を用い実施例5とほぼ同様の操作により、1,3-ジプロピル-8-[2-(E)-(1-トリチル-4-イミダゾリル)ビニル]キサンチン(化合物2) および1,3-ジプロピル-8-[2-(E)-(3-トリチル-4-イミダゾリル)ビニル]キ

## 3 8

サンチン（化合物 m）の混合物 2.62 g（通算収率 52%）を白色粉末として得た。

NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 12.40(1H, brs), 7.64(0.4H, s), 7.62(1H, s), 7.58(0.6H, s), 7.40~6.99(17H, m), 4.10 ~ 3.90(4H, m), 1.85~1.60(4H, m), 1.05~0.85(6H, m)

化合物 l と化合物 m の混合物 1.96 g（3.44 ミリモル）を用い、実施例 2 と同様の方法により粗生成物を得た。該粗生成物をメタノール 50 ml に溶解させ、1N 塩酸 1.5 ml を加え 50℃ で 2 時間攪拌した。溶液を約半分まで濃縮し、反応液の pH を 4 とした後、クロロホルムで 6 回抽出した。有機層を混合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：10%メタノール/クロロホルム）で分離、精製し化合物 21 を 640 mg（通算収率 55%）不定形状晶として得た。化合物 21 2.00 g を塩化水素-メタノール溶液に作用させた後、イソプロパノールにより再結晶し化合物 21 の塩酸塩 1.04 g を得た。

融点：236.8~243℃

元素分析値：C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> · HC<sub>l</sub> として

理論値(%)：C 53.89, H 6.11, N 22.18

実測値(%)：C 53.82, H 6.05, N 22.16

IR(KBr)  $\nu_{\max}$ (cm<sup>-1</sup>)：1699, 1661

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)：9.17(1H, s), 7.99(1H, s), 7.75(1H, d, J=16.1Hz), 7.51(1H, d, J=16.1Hz), 4.01(3H, s), 3.97(2H, t), 3.83(2H, t), 1.80~1.50(4H, m), 0.95~0.80(6H, m)



## 実施例 22

3-プロピル-8-[(E)-3,4,5-トリメトキシシチリル]  
キサンチン(化合物22)

5,6-ジアミノ-1-プロピルウラシル 2.00g (11ミリモル)  
をN,N-ジメチルホルムアミド40mlに懸濁させた。これにN,N'-ジ  
シクロヘキシルカルボジイミド3.37g (16ミリモル) および1-  
ヒドロキシベンゾトリアゾール2.00g (13ミリモル) を加えた。  
次いで3,4,5-トリメトキシ桂皮酸2.59g (11ミリモル) を数回  
に分けゆっくり加えた。一晚室温で攪拌後、不溶物を濾過により  
除き、減圧下濃縮した。残渣に2N水酸化ナトリウム水溶液40mlを  
加え、30分間加熱還流した。溶液を中和して析出する結晶を濾取  
し、イソプロパノール-水より再結晶して、化合物22を2.51g  
(通算収率60%)を黄色粉末として得た。

融点 : 286.0~290.6 °C

元素分析値 :  $C_{19}H_{22}N_4O_5 \cdot H_2O$  として

理論値(%) : C 56.43, H 5.98, N 13.85

実測値(%) : C 56.41, H 6.04, N 13.59

IR(KBr)  $\nu_{max}(cm^{-1})$  : 1685, 1659, 1585, 1508

NMR(DMSO- $d_6$ , 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.60(1H, d, J=16.5Hz), 7.05(1H, d,  
J=16.5Hz), 6.98(2H, s), 4.10~3.85(2H, m), 3.85(6H, s), 3.70(3  
H, s), 1.90~1.45(2H, m), 0.91(3H, t)

## 実施例 23

1,3-ジアリル-8-[(E)-3,4,5-トリメトキシシチリ  
ル]キサンチン(化合物23)

1,3-ジアリル-5,6-ジアミノウラシル 3.0g (13.5 ミリモ

## 40

ル) および 3,4,5-トリメトキシ桂皮酸 3.55 g (14.9 ミリモル) を用い、実施例 5 とほぼ同様の操作により 6-アミノ-1,3-ジアリル-5-[(E)-3,4,5-トリメトキシシンナモイル] アミノウラシル (化合物 n) 4.48 g (収率 75%) を不定形状晶として得た。

NMR(CDC $\ell_3$ , 90MHz)  $\delta$  (ppm): 7.90(1H, brs), 7.56(1H, d, J=16.0Hz), 6.71(2H, s), 6.57(1H, d, J=16.0Hz), 6.15 ~ 5.60(4H, m), 5.50 ~ 5.05(4H, m), 4.75 ~ 4.45(4H, m), 3.90(9H, s)

化合物 n 4.34 g (9.82 ミリモル) を用い、実施例 5 とほぼ同様の操作により、化合物 23 を 2.81 g (収率 68%) 薄黄緑色粉末として得た。

融点: 253.1 ~ 255.4 °C (ジオキサンより再結晶)

元素分析値:  $C_{22}H_{24}N_4O_5 \cdot 1/2H_2O$  として

理論値(%): C 60.96, H 5.81, N 12.93

実測値(%): C 61.05, H 5.60, N 12.91

IR(KBr)  $\nu_{max}(cm^{-1})$ : 1704, 1645, 1583, 1510

NMR(CDC $\ell_3$ )  $\delta$  (ppm): 12.94(1H, brs), 7.73(1H, d, J=16.3Hz), 7.05(1H, d, J=16.3Hz), 6.81(2H, s), 6.12 ~ 5.92(2H, m), 5.37 ~ 5.22(4H, m), 4.83 ~ 4.76(4H, m), 3.91(6H, s), 3.90(3H, s)

## 実施例 24

1,3-ジアリル-7-メチル-8-[(E)-3,4,5-トリメトキシスチリル] キサンチン (化合物 24)

実施例 23 で得られた化合物 23 1.13 g (2.67 ミリモル) を用い、実施例 2 とほぼ同様の操作により化合物 24 を 620 mg (収率 53%) 薄黄色針状晶として得た。

## 4 1

融点 : 189.0~191.1 °C (酢酸エチルより再結晶)

元素分析値 :  $C_{23}H_{26}N_4O_5$  として

理論値(%) : C 63.00, H 5.97, N 12.77

実測値(%) : C 63.00, H 6.05, N 12.85

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1699, 1660

NMR(CDCl<sub>3</sub>, 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.78(1H, d, J=16.0Hz), 6.85(2H, s),  
6.84(1H, d, J=16.0Hz), 6.30 ~ 5.75(2H, m), 5.45~5.10(4H, m),  
4.85~4.55(4H, m), 4.07(3H, s), 3.92(6H, s), 3.90(3H, s)

## 実施例 2 5

1,3-ジブチル-8-[ (E) -3,4,5-トリメトキシステリル] キサンチン (化合物 2 5)

1,3-ジブチル-5,6-ジアミノウラシル4.75g (18.7 ミリモル) および3,4,5-トリメトキシ桂皮酸 4.90g (20.6 ミリモル) を用い、実施例 5 とほぼ同様の操作により 6-アミノ-1,3-ジブチル-5-[ (E) -3,4,5-トリメトキシシンナモイル] アミノウラシル (化合物 o) の粗生成物10.6gを不定形状晶として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>, 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.85(1H, brs), 7.53(1H, d, J=16.0Hz),  
6.72(2H, s), 6.57(1H, d, J=16.0Hz), 5.74(2H, brs), 4.05 ~ 3.70  
(4H, m), 3.89(9H, s), 1.80~1.15(8H, m), 1.15~0.80(6H, m)

化合物 o を10.6g 用い、実施例 5 とほぼ同様の操作により、化合物 25 を5.80g (通算収率68%) 白色粉末として得た。

融点 : 205.8~207.2 °C (酢酸エチルより再結晶)

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1698, 1643, 1584, 1570, 1504

元素分析値 :  $C_{24}H_{32}N_4O_5$  として

4 2

理論値(%) : C 63.14, H 7.06, N 12.27

実測値(%) : C 63.48, H 6.71, N 12.43

NMR(CDC $\ell_3$ , 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.75(1H, d, J=15.8Hz), 6.98(1H, d, J=15.8Hz), 6.82(2H, s), 4.30 ~ 4.12(4H, m), 3.98(6H, s), 3.93(3H, s), 2.00~0.80(14H, m)

#### 実施例 2 6

1,3-ジブチル-7-メチル-8-[(E)-3,4,5-トリメトキシスチリル]キサンチン(化合物 2 6)

実施例 25 で得られた化合物 25 を 2.50 g (5.48 ミリモル) 用い、実施例 2 とほぼ同様の操作により化合物 26 を 2.36 g (収率 92%) 薄緑色粉末として得た。

融点 : 136.8~137.3 °C (エタノール-水より再結晶)

元素分析値 : C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> として

理論値(%) : C 63.81, H 7.28, N 11.91

実測値(%) : C 63.63, H 6.93, N 11.99

IR(KBr)  $\nu_{\max}$ (cm<sup>-1</sup>) : 1692, 1659

NMR(CDC $\ell_3$ , 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.68(1H, d, J=15.8Hz), 6.80(2H, s), 6.79(1H, d, J=15.8Hz), 4.30~3.90(4H, m), 4.03(3H, s), 3.95(6H, s), 3.91(3H, s), 1.90~1.10(8H, m), 1.05~0.80(6H, m)

#### 製剤例 1 錠 剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作成する。

化合物 2	2 0 mg
乳 糖	6 0 mg
馬鈴薯でんぷん	3 0 mg
ポリビニルアルコール	3 mg

4 3

ステアリン酸マグネシウム 1 mg

製剤例 2 散 剤

常法により、次の組成からなる散剤を作成する。

化合物 1 0 2 0 mg

乳 糖 3 0 0 mg

製剤例 3 シロップ剤

常法により、次の組成からなるシロップ剤を作成する。

化合物 1 1 2 0 mg

精製白糖 3 0 mg

p-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル  
4 0 mg

p-ヒドロキシ安息香酸プロピルエステル  
1 0 mg

ストロベリーフレーバー 0.1 cc

これに水を加えて全量 100ccとする。

製剤例 4 カプセル剤

常法により、次の組成からなるカプセル剤を作成する。

化合物 2 2 0 mg

乳 糖 2 0 0 mg

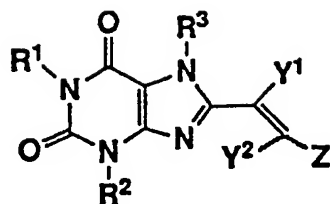
ステアリン酸マグネシウム 5 mg

これを混合し、ゼラチンカプセルに充填する。

4 4

## 請 求 の 範 囲

## 1. 式



〔式中、 $R^1$ および $R^2$ は同一または異なって水素、プロピル基、ブチル基またはアリル基を表わし、 $R^3$ は水素または低級アルキル基を表わし、 $Y^1$ および $Y^2$ は同一または異なって水素またはメチル基を表わし、 $Z$ は置換もしくは非置換のフェニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、フリル基またはチエニル基を表わす〕で表わされるキサンチン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP91/01420

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl <sup>5</sup> C07D473/06		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D473/06-473/14	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b>		
Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with Indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
A	JP, B1, 47-26516 (Parke, Davis and Co.), July 17, 1972 (17. 07. 72), & DE, A1, 2037171 & FR, A1, 2059577 & US, A, 3641010 & GB, A, 1280424	1
P	JP, A, 3-204880 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), September 6, 1991 (06. 09. 91), Particularly refer to page 23 & EP, A2, 423805	1
P	J. Med. Chem., Vol. 34, No. 4 (April 1991), R. H. Erickson et al. "1,3,8-Trisubstituted Xanthines. Effect of Substitution Pattern upon Adenosine Receptor A <sub>1</sub> /A <sub>2</sub> Affinity", p. 1431-1435 particularly refer to page 1433	1
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>10</sup> Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
December 11, 1991 (11. 12. 91)	January 14, 1992 (14. 01. 92)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
Japanese Patent Office		

国際調査報告

国際出願番号PCT/JP91/01420

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. <sup>5</sup> C07D473/06		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	C07D473/06-473/14	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	JP, B1, 47-26516 (Parke, Davis and Co.), 17. 7月. 1972 (17. 07. 72), & DE, A1, 2037171 & FR, A1, 2059577 & US, A, 364101 & GB, A, 1280424 O	1
P	JP, A, 3-204880 (協和醸造工業株式会社), 6. 9月. 1991 (06. 09. 91), 特に p. 23 & EP, A2, 423805	1
P	J. Med. Chem., 第34巻, 第4号 (4月. 1991), R. H. Erickson, et. al 「1, 3, 8- Trisubstituted Xanthines. Effect of Substitution Pattern upon Adenosine Receptor A <sub>1</sub> /A <sub>2</sub> Affinity」, p. 1431-1435 特に p. 1433 参照	1
<p>*引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  「&amp;」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
11. 12. 91	14.01.92	
国際調査機関	権限のある職員	4 C 8 8 2 9
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	小 柳 正 之